

Cytokines et maladie alcoolique du foie

Philippe Mathurin Service d'Hépatogastroentérologie - Hôpital Antoine Béclère - 157 rue de la Porte de Trivaux 92141 Clamart Cedex

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré le rôle prépondérant des cytokines les cytokines dans la pathogénie des lésions alcooliques du foie [1, 2, 3]. En effet, les cytokines sont impliquées dans les mécanismes de la nécrose des hépatocytes, le développement des lésions endothéliales, le recrutement tissulaire des polynucléaires neutrophiles et enfin l'activation de la cellule de Kupffer [4].

La cellule de Kupffer, macrophage résident du foie, est le principal site cellulaire de synthèse des cytokines pro-inflammatoires. Dans la maladie alcoolique du foie, la cellule de Kupffer activée synthétise des quantités importantes de cytokines pro-inflammatoires et de formes réactives de l'oxygène et favorise la surexpression des molécules d'adhésion et le recrutement de polynucléaires neutrophiles. L'endotoxine (LPS) provenant de la veine porte, l'acétaldéhyde, les produits de la peroxydation lipidique, les cytokines inflammatoires, le facteur de transactivation NF- κ B et le fer ont un rôle essentiel dans l'activation de la cellule de Kupffer [5]. Il est essentiel de noter que ces facteurs d'activation exercent entre eux des phénomènes de régulation. Le facteur transcriptionnel NF- κ B, stimulateur puissant des régions promotrices des gènes des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-8) et des molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine), est lui même activé par le TNF- α , l'acétaldéhyde, le fer et les formes réactives de l'oxygène. Ces stimulations réciproques exacerbent l'activation de la cellule de Kupffer.

L'endotoxine est un lipopolysaccharide constituant de l'enveloppe externe des bactéries Gram négatif. De nombreux faits expérimentaux ont confirmé le rôle de l'endotoxémie dans la genèse des lésions hépatiques liées à l'alcool [6, 7, 8, 9]. L'endotoxine est détectée fréquemment chez les patients buveurs excessifs ayant des lésions histologiques du foie. La perméabilité intestinale au LPS est augmentée chez les patients buveurs excessifs en particulier dans le groupe ayant des lésions hépatiques et chez les rats alcooliques à partir de la quatrième semaine. L'administration aiguë d'alcool induit une augmentation de la concentration d'endotoxine dans la veine porte [10]. L'administration d'antibiotiques ou l'ingestion de lactobacilles réduit le passage d'endotoxine dans la circulation splanchnique, les lésions histologiques et l'activation de la cellule de Kupffer. Il existe par ailleurs un effet synergique entre l'alcool et l'endotoxine.

Les effets des cytokines font intervenir des phénomènes complexes de régulation et varient en fonction de l'homéostasie cellulaire. En effet, une cytokine peut induire dans des conditions expérimentales données une régénération cellulaire et dans d'autres, être un médiateur de la nécrose ou de l'apoptose cellulaire. L'état de la cellule intervient donc autant que la cytokine elle-même. Le TNF α est l'une des cytokines illustrant le mieux cette dualité de fonction [11]. Dans un modèle animal d'insuffisance hépatique induite par une hépatectomie, les souris déficientes pour le gène du récepteur p55 du TNF α ont une diminution de la régénération hépatique responsable d'un taux élevé de décès par rapport à des souris sauvages [12]. L'administration d'Interleukine 6 aux souris déficientes pour le récepteur p55 du TNF α corrigeait le défaut de régénération hépatique. D'autres travaux ont confirmé que le TNF α était un puissant inducteur de l'IL-6, cytokine intervenant principalement dans la régénération hépatique après réduction du volume hépatocytaire [13].

Pourtant, à l'inverse du rôle bénéfique du TNF α dans la régénération hépatique, il est maintenant acquis que le TNF α majore les lésions hépatiques de la maladie alcoolique [14]. Les lésions nécrotico-inflammatoires hépatiques observées chez les rats recevant de l'alcool sont significativement moins importantes après administration des anticorps anti-TNF- α [15]. In vitro, les hépatocytes extraits de rats contrôles sont normalement résistants aux effets cytotoxiques du TNF- α et sont rendus sensibles à la toxicité cellulaire du TNF- α après adjonction d'alcool au milieu de culture [16]. Il interviendrait dans la destruction hépatocytaire engendrée par les neutrophiles et les cellules de Kupffer activés. Chez les buveurs excessifs,

une augmentation significative du TNF-a sérique est observée en cas de cirrhose et en cas d'hépatite alcoolique aiguë. Les taux sériques de TNF-a les plus élevés sont retrouvés chez les malades atteints d'hépatite alcoolique aiguë [17]. Dans les formes sévères d'hépatite alcoolique aiguë, la valeur pronostique du taux de TNF-a a été évaluée dans quatre études. Un taux élevé à l'admission de TNF-a serait prédictif du décès. Cependant, dans ces travaux, le taux de TNF-a était corrélé aux taux de bilirubine, d'albumine et de créatinine suggérant que le TNF-a pourrait être un simple marqueur indirect de sévérité de l'HAA. La valeur pronostique indépendante du taux sérique de TNF-a, établie uniquement dans deux séries ne comportant qu'un nombre restreint de malades.

Le TNF-a accroît l'expression des récepteurs de type b2 intégrines CD11a/CD18 et CD11b/CD18 à la surface des leucocytes et des molécules d'adhésion ICAM1 (ligand membranaire des b2 intégrines) à la surface des hépatocytes en voie de souffrance. Au cours de la maladie alcoolique du foie, il existe une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion ICAM1 et des récepteurs de b2 intégrines. Cette stimulation de l'expression des molécules d'adhésion participe à la migration et à l'adhésion des polynucléaires neutrophiles au niveau d'hépatocytes en voie de nécrose.

L'IL-8, est un cytokine qui exerce un puissant effet chimotactique sur le polynucléaire neutrophile, cellule présente dans les lésions inflammatoires de l'hépatite alcoolique aiguë. Les malades atteints d'hépatite alcoolique présentent des taux plasmatiques d'IL-8 au moins 2 fois plus élevés chez aiguë que ceux atteints de cirrhose alcoolique non compliquée [18]. Sous prednisolone, molécule utilisée dans les formes sévères d'HAA et capable d'inhiber la production d'IL-8, les taux sériques moyens d'IL-8 diminuent de façon nette.

Dans la maladie alcoolique du foie il a été suggéré qu'un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires serait impliqué dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie [19]. Parmi les cytokines anti-inflammatoires, l'IL-10 a été très étudiée principalement du fait des propriétés inhibitrices qu'elle exerce sur les macrophages. Les monocytes de patients atteints de cirrhose alcoolique présentent un déficit de sécrétion de l'IL-10 après stimulation ex vivo par le LPS [20]. In vitro, l'administration d'anticorps anti-IL10 augmentait la production de TNF-a dans les cultures de monocytes de sujets sains mais ne modifiait pas significativement la production de TNF-a des monocytes des patients cirrhotiques [20]. En résumé, l'IL-10 inhibe le TNF-a chez le sujet sain alors qu'une sécrétion déficiente d'IL-10 chez les cirrhotiques pourrait être impliquée dans la production excessive de TNF-a. L'hépatite alcoolique aiguë sévère est aussi associée à un défaut de régulation anti-inflammatoire comme le démontre les taux élevés d'IL-8 et de TNF et les faibles taux d'IL-10. Dans le modèle du rat alcoolique, les rats ayant une atteinte histologique sévère présentent un déficit de production d'IL-10 et une synthèse importante de TNF-a. L'ensemble de ces travaux suggèrent qu'un défaut de sécrétion des cytokines anti-inflammatoires en particulier de l'IL-10 pourrait intervenir dans la pathogénie de la maladie alcoolique du foie.

En conclusion, une meilleure compréhension des mécanismes intervenant dans les lésions hépatiques liées à l'alcool devrait permettre le développement de nouvelles perspectives thérapeutiques. Par exemple, dans le modèle du rat alcoolique, l'administration d'anticorps anti-TNF-a ou anti-CD18 a entraîné une diminution des taux de transaminases et une amélioration des lésions hépatiques. De futurs essais thérapeutiques devront évaluer le bénéfice réel de l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires chez les malades atteints de formes sévères de maladie alcoolique du foie.

Références :

1. Tsukamoto H. Cytokine regulation of hepatic stellate cells in liver fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1999; 23: 911-916. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10371413&dopt=Abstract]
2. Thurman RG, Bradford BU, Limuro Y, Knecht KT, Connor HD, Adachi Y, Wall C, Arteel GE, Raleigh JA, Forman DT, Mason RP. Role of Kupffer cells, endotoxin and free radicals in hepatotoxicity due to prolonged alcohol consumption: studies in female and male rats. *J Nutr* 1997; 127: 903S-906S.
3. Thurman RG. Alcoholic liver injury involves activation of kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998; 275: G605-G611.
4. Lands WE. Cellular signals in alcohol-induced liver injury: a review. *Alcohol Clin Exp Res* 1995; 19: 928-938. [No Abstract Medline PubMed]
5. Tsukamoto H, Lin M, Ohata M, Giulivi C, French SW, Brittenham G. Iron primes hepatic macrophages for NF-kB activation in alcoholic liver injury. *Am J Physiol* 1999; 277: G1240-G1250.
6. Kershavarzian A, Holmes EW, Patel M, Ider F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 200-207. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9934756&dopt=Abstract]
7. Enomoto N, Ikejima K, Bradford B, Rivera C, Kono H, Brenner DA, Thurman RG. Alcohol causes both tolerance and sensitization of rat kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin. *Gastroenterology* 1998; 115: 443-451. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9679050&dopt=Abstract]
8. Jarvelainen HA, Oinonen T, Lindros KO. Alcohol-induces expression on of the CD14 endotoxin receptor protein in rat Kupffer cells. *Alcohol Clin Exp Res* 1997; 21: 1547-1551. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9394130&dopt=Abstract]
9. Jarvelainen HA, Fang C, Ingelamn-Sundberg M, Lindros KO. Effect of chronic coadministration of endotoxin and ethanol on rat liver pathology and proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Hepatology* 1999; 29: 1503-1510. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10216135&dopt=Abstract]
10. Mathurin P, Deng QG, Keshavarzian A, Choudhary S, Holmes EW, Tsukamoto H. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 2000; 32: 1008-1017. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11050051&dopt=Abstract]
11. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1467-1475. [No Abstract Medline PubMed]
12. Yamada Y, Kirillova I, Peschon JJ, Fausto N. Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type 1 tumor necrosis factor receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 1441-1445. [Article complet : <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=9037072>]
13. Cressman DE, Greenbaum LE, DeAngelis RA, Ciliberto G, Furth EE, Poli V, Taub R. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. *Science* 1996; 274: 1379-11383. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=8910279&dopt=Abstract]
14. Yin M, Wheeler MD, Kono H, Bradford BU, Gallucci RM, Luster MI, Thurman RG. Essential role of tumor necrosis factor a in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 942-950. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10500078&dopt=Abstract]
15. Limuro Y, Gallucci RM, Luster MI, Khono H, Thurman RG. Antibodies to tumor necrosis factor alpha attenuate hepatic necrosis and inflammation due to chornic exposure to ethanol in rats. *Hepatology* 1997; 26: 1530-1537. [Abstract Medline PubMed : http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9397994&dopt=Abstract]
16. Neuman MG, Shear NH, Bellentani S, Tiribelli C. Role of cytokines in ethanol-induced cytotoxicity in vitro in Hep G2 cells. *Gastroenterology* 1998; 115. [No Abstract Medline PubMed]

17. Mc Clain CJ, Cohen DA. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1989; 9: 349-351.[Abstract Medline PubMed :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=2920991&dopt=Abstract]
18. Taï eb J, Mathurin P, Elbim C, Cluzel P, Arce-Vicioso M, Bernard B, Opolon P, Gougerot-Pocidal MA, Poynard T, Chollet-Martin S. Blood neutrophil functions and cytokine synthesis in severe alcoholic hepatitis. Effect of corticosteroids. *J Hepatol* 2000; 32: 579-586.[Abstract Medline PubMed :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10782906&dopt=Abstract]
19. Nanji AA, Jokelainen K, Rahemtulla A, Miao L, Fogt F, Matsumoto H, Tahan SR, Su GL. Activation of nuclear factor Kappa B and cytokine imbalance in experimental alcoholic liver disease in the rat. *Hepatology* 1999; 30: 934-943.[Abstract Medline PubMed :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=10498645&dopt=Abstract]
20. Le Moine O, Marchant A, De Groote D, Azar C, Goldman M, Deviere J. Role of defective monocyte interleukin-10 release in tumor necrosis factor-alpha overproduction in alcoholic cirrhosis. *Hepatology* 1995; 22: 1436-1439.[Abstract Medline PubMed :
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=7590660&dopt=Abstract]